

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	05.04.2012
Stellungnahme zu	Apixaban, Nr. 121, A11-30, Version 1.0, 12.03.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p>Nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen ist das Thromboembolierisiko sehr hoch. Aus diesem Grund ist die medikamentöse Thromboembolieprophylaxe obligater Bestandteil des perioperativen Managements dieser Patienten. Dadurch kann die operationsassoziierte Mortalität und Morbidität durch Senkung der Rate an Lungenarterienembolien und tiefen Beinvenenthrombosen signifikant gesenkt werden. Zur perioperativen Thromboseprophylaxe wurden in Deutschland bis vor Kurzem fast ausschließlich parenteral zu verabreichende Antikoagulantien eingesetzt. Mit dem direkten Faktor-Xa-(FXa)-Inhibitor Rivaroxaban und dem Thrombininhibitor Dabigatran stehen seit einiger Zeit zwei für die orale Verabreichung zugelassene Alternativen zur Verfügung.</p> <p>Mit Apixaban wurde ein weiterer oral verfügbarer FXa-Inhibitor zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen. Apixaban blockiert das aktive Zentrum im FXa und hemmt dadurch die FXa-abhängige Bildung von Thrombin. Die daraus resultierende antikoagulatorische Aktivität von Apixaban ist für die antithrombotische Wirkung verantwortlich.</p>	

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzen- bewertung Seiten 4, 44	Arzneimittel- kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden <i>„Diejenigen niedermolekularen Heparine, die zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischem Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie) zugelassen sind“</i> festgelegt. Dieses Kriterium trifft für das niedermolekulare Heparin Enoxaparin zu (1). Allerdings stehen weitere nieder-molekulare Heparine (Nadroparin, Dalteparin, Certoparin) und das Pentasaccharid Fondaparinux für diese Indikation zur Verfügung (2–5). Von diesen sind zudem Nadroparin und Fondaparinux zur Prophylaxe bei elektiven Knie- oder Hüftgelenkersatzoperationen zugelassen. Dies trifft für Enoxaparin (und die übrigen genannten niedermolekularen Heparine) nicht zu. Das Anwendungsgebiet umfasst <i>„größere orthopädische Operationen mit hohem thromboembolischem Risiko“</i>. Alle oben aufgeführten Wirkstoffe werden auch in der aktuellen Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP) von 2012 (6) zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe als geeignet</p>	

		<p>für die postoperative Primärprophylaxe bei elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz genannt.</p> <p>Die Wahl von Enoxaparin als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) erscheint vor diesem Hintergrund zwar nicht zwingend, aber aufgrund der Datenlage in dieser Indikation geeignet.</p> <p>Zudem wurde für die zweckmäßige Vergleichstherapie gefordert, dass <i>„die Wirkstoffe ... in den für den Schweregrad zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden [sollen].“</i> Zur Prophylaxe bei größeren orthopädischen Operationen werden alle genannten Wirkstoffe mit Ausnahme von Nadroparin laut Fachinformationen in einer vom Körpergewicht unabhängigen Dosierung gegeben, bei Enoxaparin z. B. mit 1 x 40 mg/d. Bei schwerer Niereninsuffizienz sind alle genannten Wirkstoffe bis auf Fondaparinux und Enoxaparin, für die Dosisreduktionen gefordert werden, auch in dieser prophylaktischen Indikation kontraindiziert. Für die Prophylaxedauer wird in den Fachinformationen mit Ausnahme von Certoparin (28 bis 35 Tage) auch bei größeren orthopädischen Operationen eine Dauer von etwa 10 Tagen empfohlen bzw. bis zur Mobilisierung oder bis kein erhöhtes Thromboembolierisiko mehr vorliegt. Für Enoxaparin 1 x 40 mg/d wird nach größeren orthopädischen Operationen laut Fachinformation z. B. eine Dauer von <i>„im Mittel 7 bis 10 Tage nach der Operation“</i> angegeben.</p> <p>In den aktuellen Leitlinien der ACCP von 2012 (6) zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe wird mit niedrigem Empfehlungsgrad (2B) eine Prophylaxedauer von</p>	
--	--	---	--

	<p>bis zu 35 Tagen statt 10 bis 14 Tagen nach Operation bei größeren orthopädischen Eingriffen aufgeführt. Hier wird nicht zwischen elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatzoperation unterschieden. Dies steht im Widerspruch zur Empfehlung der deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie von 2009 (7), die bei Hüftgelenkersatz, nicht aber nach Kniegelenkersatz, eine Prophylaxedauer von 28 bis 35 Tagen empfiehlt. Eine Anpassung der Prophylaxedauer an das individuelle Risiko der Patienten ist nicht mehr Inhalt der aktuellen ACCP-Leitlinie.</p> <p>In den ACCP-Leitlinien von 2012 werden – mit gleich hohem Empfehlungsgrad wie für die o. g. Wirkstoffe – auch der orale Thrombinhemmer Dabigatran und der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban empfohlen. Bei der Wahl zwischen diesen und den niedermolekularen Heparinen wird wegen der größeren Erfahrungen letzteren eine schwache Präferenz gegeben (6). Dabigatran und Rivaroxaban sind in Deutschland bereits seit 2008 speziell zur Prophylaxe bei elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz zugelassen (8;9). Beide Wirkstoffe sind in den Indikationen ebenfalls mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin in einer Dosierung von 40 mg/d verglichen worden und haben sich – ohne differenzierte Studienbewertung – unter patientenrelevanten Aspekten als ähnlich effektiv wie Enoxaparin und möglicherweise als geringfügig effektiver als Rivaroxaban erwiesen (10–13). Die Tagestherapiekosten von Dabigatran und Rivaroxaban in den Indikationen elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatz sind günstiger als für Apixaban und auch Enoxaparin. Vor diesem Hintergrund wäre auch eine vergleichende Nutzenbewertung von Apixaban in der aktuell zugelassenen Indikation (14) mit Dabigatran und</p>	
--	--	--

<p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung, 2.4: Er- gebnisse zum Zusatz- nutzen, Seite 23 f.; 2.7.2.2, Seite 49 f.</p>		<p>Rivaroxaban als Vergleichstherapie in Form indirekter Vergleiche trotz der einzuräumenden Einschränkungen hinsichtlich der Ergebnissicherheit wünschenswert gewesen; laut Methodenpapier des IQWiG (15) können zur Nutzenbewertung auch indirekte Vergleiche herangezogen werden (s. Nutzenbewertung von Ticagrelor (16)). Insofern wären auch Dabigatran und Rivaroxaban als Vergleichstherapien für einen indirekten Vergleich zweckmäßig gewesen, zumal mit Enoxaparin jeweils ein gemeinsamer Komparator vorliegt.</p> <p><u>Meta-Analysen</u></p> <p>Die Nutzenbewertung für Apixaban fasst die Studienergebnisse für die beiden Anwendungsgebiete elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen – im Gegensatz zu den Darstellungen des pU im Dossier – primär im Rahmen von Meta-Analysen zusammen. Es ist nicht zu erkennen, ob eine Vorgabe durch den G-BA umgesetzt wurde oder dieses Vorgehen auf Initiative des IQWiG erfolgte. Aus der Formulierung des Anwendungsgebietes für Apixaban in der Fachinformation (14) „... nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen“ ergibt sich keineswegs, dass beide Anwendungsgebiete bei der Nutzenbewertung zusammen zu betrachten sind. Hierzu sei auf die Nutzenbewertung von Ticagrelor verwiesen, bei der auch die Subentitäten des akuten Koronarsyndroms separat bewertet wurden, obwohl sie in der entsprechenden Fachinformation (17) mit einer Oder-Verbindung erwähnt sind.</p> <p>Nach dem Methodenpapier des IQWiG muss vor</p>	
---	--	--	--

		<p>Durchführung von Meta-Analysen zunächst geklärt werden, ob eine Zusammenfassung der betrachteten Studien sinnvoll ist (15). Dies scheint bei einer Studie zum elektiven Hüftgelenkersatz und einer zum elektiven Kniegelenkersatz medizinisch aus mehreren Gründen nicht sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Die Patienten mit Kniegelenkersatz sind in den zu bewertenden Studien (18;19) im Mittel 7 Jahre älter, 2 kg schwerer und haben in 10 % der Fälle häufiger eine reine Regionalanästhesie erhalten; alle drei Faktoren sind unabhängige Risikofaktoren für Thromboembolien. Dies kann trotz der randomisierten Zuteilung der Patienten in den Studien angesichts der ungleichen Patientenzahl zwischen den Studien zu Ergebnisverzerrungen in den Einzelindikationen führen.b) Bei über 90 % der Patienten mit Kniegelenkersatz wurde bei der Implantation Knochenzement verwendet, bei Patienten mit Hüftgelenkersatz dagegen nur bei etwa 27 %. Die Verwendung von Knochenzement kann zu Komplikationen führen, die klinisch als akute Lungenembolien imponieren können (20–22). Ergebnisverzerrungen für die Einzelindikationen, wie unter a) beschrieben, erscheinen möglich.c) Bei etwa 47 % der Patienten mit Kniegelenkersatz ist der Eingriff in Blutsperre durchgeführt worden (Tourniquet), bei den Eingriffen zum Hüftgelenkersatz so gut wie gar nicht (bei 2 von 5.407 Patienten). Dabei ist zu beachten, dass Kniegelenkersatzoperationen mit Tourniquet ein höheres Risiko	
--	--	--	--

		<p>für thromboembolische Komplikationen haben (23–25); aktuelle Meta-Analysen bestätigen dies (26–28). Ergebnisverzerrungen für die Einzelindikationen, wie unter a) beschrieben, erscheinen möglich.</p> <p>d) Bei Patienten mit Kniegelenkersatz finden sich phlebografisch nahezu zehnmal so häufig tiefe Venenthrombosen als bei Patienten mit Hüftgelenkersatz (18;19).</p> <p>e) Die Prophylaxedauer betrug nach Kniegelenkersatz im Mittel 12 Tage und nach Hüftgelenkersatz im Mittel 34 Tage (18;19).</p> <p>Aus den genannten Gründen ist nicht nachvollziehbar, warum die Ergebnisse beider Studien bei der Nutzenbewertung für Apixaban primär metaanalytisch zusammengefasst wurden.</p> <p>In der Dossierbewertung durch das IQWiG werden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apixaban gegenüber Enoxaparin für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte für die Indikationen Kniegelenkersatz und Hüftgelenkersatz separat dargestellt. Aus der primär metaanalytischen Auswertung zweier Studien werden für einzelne Endpunkte Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet. Wird das Methodenpapier des IQWiG (15) zugrunde gelegt, so ergibt sich bei Vorliegen einer Studie für jede einzelne Indikation (Kniegelenkersatz bzw. Hüftgelenkersatz) nur ein Hinweis für einen Zusatznutzen. Insofern hat die (medizinisch schwer begründbare) primäre metaanalytische Auswertung beider Studien erhebliche Konsequenzen für die Festlegung des Zusatznutzens.</p>	
--	--	---	--

<p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung 2.1: Kurz- fassung der Nut- zenbewer- tung, Wahr- scheinlich- keit und Ausmaß des Zusatz- nutzens, S. 8; 2.4: Ergeb- nisse zum Zusatz- nutzen, S. 15–25; 2.5: Ausmaß und Wahr- scheinlich- keit des Zusatznut- zens, S.</p>		<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Kritisch ist anzumerken, dass für die Bewertung des Zusatznutzens bzw. größeren Schadens von Apixaban gegenüber Enoxaparin die Gesamtbeobachtungszeit – also die eigentliche Behandlungsdauer (bei Kniegelenkersatz im Mittel 12 Tage; bei Hüftgelenkersatz im Mittel 34 Tage) <u>plus</u> die Nachbeobachtungsperiode über 60 ± 5 Tage – zugrunde gelegt wurde. So waren in beiden Studien nach den eigentlichen Prophylaxephase Phlebografien obligatorisch zur Erfassung der in den Studienprotokollen definierten primären Endpunkte (alle phlebografisch erfassbaren – also nicht nur symptomatische, sondern auch asymptomatische – tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und Todesfälle jeglicher Ursache). Ein derartiges Screening wird weder in der ACCP-Leitlinie von 2012 noch in der interdisziplinären deutschen S3-Leitlinie von 2009 empfohlen. Dieses studienbedingte Screening hatte zur Folge, dass vor allem in der Studie zur Prophylaxe bei Kniegelenkersatz 14 % (Apixaban) bzw. 24 % (Enoxaparin) asymptomatische tiefe Venenthrombosen entdeckt wurden, die von den weiter betreuenden Ärzten in der Nachbeobachtungsperiode behandelt werden konnten. In der Studie zur Prophylaxe bei Hüftgelenkersatz waren diese Zahlen zwar geringer (1 % vs. 3,5 %), wiesen jedoch eine signifikante Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.</p> <p>Damit erscheint eine Betrachtung der Gesamtstudiendauer durch das IQWiG (Behandlungsdauer <u>plus</u> Nachbeobachtungsperiode) für die Primäranalyse der Ereignisraten zumindest unter den üblichen und auch in Leitlinien empfohlenen Versorgungsbedingungen nicht nachvollzieh-</p>	
--	--	---	--

36 ff.		<p>bar. Nachbeobachtungsperioden über 60 oder besser über 90 Tage nach perioperativen Thromboembolieprophylaxen sind sinnvoll und wünschenswert. In dieser Nachbeobachtung ist jedoch ein obligatorisches Screening auf asymptomatische tiefe Venenthrombosen nicht sinnvoll, da deren „Diagnose“ dann die weitere Behandlung der Patienten bestimmen (im Fall der beiden Studien auch differenziell unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen) und, gemessen an den praxisüblichen Versorgungsbedingungen, zu einer maßgeblichen Ergebnisverzerrung führen kann. Nach Angaben des IQWiG in der Dossierbewertung sollen nach eigenen Analysen diese nicht indizierten Behandlungen asymptomatischer tiefer Venenthrombosen die Gesamtbewertung des Nutzens und Schadens von Apixaban gegenüber Enoxaparin nicht maßgeblich beeinflusst haben. Diese Feststellung lässt sich nicht überprüfen.</p> <p>Aus diesen und den schon im Abschnitt „Meta-Analysen“ genannten Gründen sollte sich die Nutzenbewertung von Apixaban gegenüber Enoxaparin nur auf die eigentlichen Prophylaxephase und auf die beiden Indikationen (Kniegelenkersatz und Hüftgelenkersatz) separat beschränken. Weitgehender Konsens besteht hinsichtlich der vom IQWiG als patientenrelevant definierten Endpunkte.</p> <p>Das IQWiG kommt auf Basis der wesentlichen patientenrelevanten Endpunkte, primär metaanalytischer Auswertung beider Studien und Betrachtung der Gesamtstudiendauer zu folgenden Aussagen:</p> <p>Prophylaxe bei elektivem Kniegelenkersatz (Tabelle 11, S.</p>	
--------	--	--	--

		<p>38):</p> <ul style="list-style-type: none">• Lungenembolien: geringerer Nutzen von Apixaban von beträchtlichem Ausmaß• symptomatische tiefe Venenthrombosen: Zusatznutzen von Apixaban von geringem Ausmaß <p>Prophylaxe bei elektivem Hüftgelenkersatz (Tabelle 13, S. 38):</p> <ul style="list-style-type: none">• symptomatische tiefe Venenthrombosen: Zusatznutzen von Apixaban von geringem Ausmaß <p>Die AkdÄ kommt in diesen genannten Punkten zu einer anderen Bewertung:</p> <p>Apixaban gegenüber Enoxaparin für die perioperative Prophylaxe bei Kniegelenkersatz (ADVANCE-2):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gesamtmortalität: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden2. Lungenembolien (gesamt und/oder fatal): kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden3. symptomatische tiefe Venenthrombosen (gesamt, distal oder proximal): kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden4. major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden5. klinisch relevante, nicht-major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden	
--	--	---	--

		<p>6. major Blutungen plus klinisch relevante, nicht-major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>7. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>8. Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>9. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>10. Lebensqualität: keine Daten</p> <p>Analog ergibt sich für die Bewertung von Apixaban gegenüber Enoxaparin für die perioperative Prophylaxe bei Hüftgelenkersatz (ADVANCE-3):</p> <p>1. Gesamtmortalität: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>2. Lungenembolien (gesamt und/oder fatal): kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>3. symptomatische tiefe Venenthrombosen (gesamt, distal oder proximal): kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>4. major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>5. klinisch relevante, nicht-major Blutungen: kein</p>	
--	--	---	--

		<p>Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>6. major Blutungen plus klinisch relevante, nicht-major Blutungen: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>7. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anhalt (oder Hinweis; unklare Ergebnissicherheit) für einen Zusatznutzen von Apixaban</p> <p>8. Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>9. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse: kein Beleg/Hinweis/Anhalt für einen Zusatznutzen / größeren Schaden</p> <p>10. Lebensqualität: keine Daten</p> <p>Den weiteren Bewertungen des IQWiG bezüglich patientenrelevanter Endpunkte kann die AkdÄ zustimmen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich aus Sicht der AkdÄ feststellen, dass Apixaban weder bei elektivem Kniegelenkersatz noch bei elektivem Hüftgelenkersatz gegenüber Enoxaparin in der perioperativen Prophylaxe von patientenrelevanten thromboembolischen Ereignissen einen Zusatznutzen bietet oder größeren Schaden verursacht.</p> <p>Bei der Bewertung der Übertragbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse der beiden relevanten Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 (18;19) ist auch – wie in der Dossierbewertung des IQWiG angeführt – von Bedeutung, dass nur</p>	
--	--	--	--

<p>IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung, 2.7.2.2, S. 46 ff.;</p>		<p>Patienten in die Studien eingeschlossen werden konnten, die explizit der Durchführung einer Phlebografie am Ende der Prophylaxeperiode zugestimmt haben. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist die Tatsache zu berücksichtigen, dass vorwiegend Patienten an der Studie teilgenommen haben, die besonders motiviert waren und ggf. eine höhere Adhärenz aufwiesen.</p> <p>Dass die obligatorische Durchführung einer Phlebografie am Ende der Prophylaxeperiode nicht der Versorgungsrealität entspricht und auch in Leitlinien nicht empfohlen wird, wurde bereits oben angeführt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wären folgende weitere Subgruppenanalysen relevant gewesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit oder ohne Operation in Blutsperre (Kniegelenkersatz) und mit oder ohne Einsatz von Knochenzement (v. a. Hüftgelenkersatz) • Patienten mit oder ohne niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) als Begleitmedikation; Patienten mit oder ohne (erlaubte) kurzwirkende nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) als Begleitmedikation <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Einige Kritikpunkte am Design der vom pU vorgelegten Studien sind bereits oben angeführt (z. B. obligatorische Phlebografie mit Freistellung an die weiter behandelnden Ärzte, auch asymptotische Venenthrombosen zu therapieren; Subgruppen).</p>	
---	--	---	--

<p>Dossier zur Nutzenbewertung des pU, Modul 4 A, 4.2.5.1 und 4.2.5.2</p>		<p>Bei der Auswahl der Endpunkte ist zu kritisieren, dass der pU im Dossier u. a. keine separaten Auswertungen zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatische tiefe Venenthrombosen (getrennt nach distalen und proximalen) • Lebensqualität der Patienten • klinisch relevante, nicht-major Blutungen <p>Der pU hat als primären Endpunkt eine Kombination aus Gesamtmortalität und allen venösen Thromboembolien gewählt. Unter letzteren wurden nicht-fatale Lungenembolien, symptomatische tiefe Venenthrombosen, aber auch asymptomatische tiefe Venenthrombosen subsumiert. Im phlebografischen Screening gefundene asymptomatische tiefe Venenthrombosen stellen einen Surrogatparameter dar. Dies lässt sich dadurch belegen, dass (wie auch aus früheren Studien bekannt) nur ein Bruchteil der asymptomatischen tiefen Venenthrombosen klinisch symptomatisch wurde (Kniegelenkersatz <5 %; Hüftgelenkersatz <10 %).</p> <p>Fazit:</p> <p>Die AkdÄ stimmt einer primären metaanalytischen Auswertung der beiden Studien ADVANCE-2 und ADVANCE-3 in den Indikationen Kniegelenkersatz- und Hüftgelenkersatzoperation nicht zu.</p> <p>Die primäre metaanalytische Auswertung durch das IQWiG hat zur Folge, dass Apixaban über die Gesamtstudiendauer beim Endpunkt symptomatische tiefe Venenthrombosen</p>	
---	--	--	--

		<p>beim Kniegelenkersatz einen Beleg für einen Zusatznutzen erhält. Dabei ist der Unterschied zwischen den Ereignisraten bei Auswertung der Einzelstudie nicht signifikant.</p> <p>Auch beim Hüftgelenkersatz wird für den Endpunkt symptomatische tiefe Venenthrombosen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Apixaban durch das IQWiG festgestellt, obwohl sich bei Auswertung der Einzelstudie trotz signifikanter Differenzen der Ereignisraten für Apixaban lediglich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt.</p>	
--	--	---	--

Literatur:

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Clexane[®] 20 mg/40 mg". Stand: März 2010.
2. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation "Arixtra[®] 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung, Fertigspritze". Stand: Oktober 2011.
3. PFIZER PHARMA GmbH: Fachinformation "Fragmin[®] 10 ml Multidose". Stand: November 2010.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation "Fraxiparine[®]". Stand: August 2011.
5. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Mono-Embolex[®] 3000 I.E. Prophylaxe Sicherheitspritze". Stand: Oktober 2011.
6. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al.: Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e278S-e325S.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Version vom 18. März 2009.
8. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa[®] 110 mg Hartkapseln". Stand: Februar 2012.
9. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto[®] 10 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2011.
10. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.: Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007; 5: 2178-2185.
11. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE et al.: Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 31-39.
12. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2765-2775.

13. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al.: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-956.
14. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2011.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.0: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf. Köln, 23.09.2011. Zuletzt geprüft: 30. März 2012.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf. Köln, Auftrag: A11-02, Version: 1.0, Stand: 29. September 2011; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Zuletzt geprüft: 30. März 2012.
17. AstraZeneca GmbH: Fachinformation "Brillique™ 90 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2011.
18. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487-2498.
19. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-815.
20. Govil P, Kakar PN, Arora D et al.: Bone cement implantation syndrome: a report of four cases. *Indian J Anaesth* 2009; 53: 214-218.
21. Donaldson AJ, Thomson HE, Harper NJ, Kenny NW: Bone cement implantation syndrome. *Br J Anaesth* 2009; 102: 12-22.
22. Miller D, Frost A, Choksey A, Perkins R: Cement venogram: as a result of high femoral cement pressurisation. A report of 3 cases. *Hip Int* 2008; 18: 228-230.
23. Reikeras O, Clementsen T: Thrombosis markers in hip versus knee arthroplasty: a pilot study. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2009; 17: 291-295.
24. Nagashima M, Wauke K, Ogawa R, Yoshino S: The association between the use of tourniquet during operation and the development of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis. *J Nihon Med Sch* 2003; 70: 86-87.

25. Kato N, Nakanishi K, Yoshino S, Ogawa R: Abnormal echogenic findings detected by transesophageal echocardiography and cardiorespiratory impairment during total knee arthroplasty with tourniquet. *Anesthesiology* 2002; 97: 1123-1128.
26. He T, Cao L, Yang DS et al.: [A meta-analysis for the efficacy and safety of tourniquet in total knee arthroplasty]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2011; 49: 551-557.
27. Tai TW, Lin CJ, Jou IM et al.: Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19: 1121-1130.
28. Smith TO, Hing CB: The efficacy of the tourniquet in foot and ankle surgery? A systematic review and meta-analysis. *Foot Ankle Surg* 2010; 16: 3-8.